February 1987
(edited October 1987)

Dichloromethane

Guideline

The maximum acceptable concentration (MAC) for dichloromethane in drinking water is 0.05 mg/L (50 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Dichloromethane (methylene chloride) is a highly volatile, colourless liquid that is completely miscible with a variety of lipophilic solvents and is appreciably soluble in water (0.02 g/mL at 20°C).[1] It is used extensively as an industrial solvent, for paint stripping, as a degreasing agent and as an aerosol propellant.[2] Dichloromethane is not manufactured in Canada, but approximately 11 kilotonnes were imported annually between 1980 and 1984, principally from the United States.[3]

About 85% of the dichloromethane produced in the United States is estimated to be lost to the environment (and hence to the drinking water supply) via sewage treatment, whereas only a small fraction is lost as fugitive emissions to the atmosphere.[2]

Exposure

Dichloromethane was detected in 30 to 53% of potable water samples taken from 30 treatment facilities across Canada.[4] Mean concentrations ranged from 6 to 10 µg/L, with a maximum of 50 µg/L recorded in several instances. The total amount that would be ingested daily by drinking 1.5 L of water containing 8 µg/L dichloromethane is 12.0 µg. Because dichloromethane is a volatile compound, there is a potential for its release from tap water to indoor air.

Available information on the presence of dichloromethane in foods is limited to decaffeinated tea (0.5 to 16 µg/g), decaffeinated coffee (0.5 to 4 µg/g) and spice oleoresins (10 to 83 µg/g).[5–7] Dichloromethane is used as an extraction solvent in the preparation of these foods, and the estimated intake by humans from these sources is considered to be very small. The usual background concentration of dichloromethane in ambient air is no more than 50 ppt (180 ng/m^3). Near industrial sources, concentrations range from 7.1 to 14.3 ppb (26 to 51 µg/m^3), averaged over one year.[2]

Analytical Methods and Treatment Technology

Dichloromethane is detected by a purge and trap gas chromatographic procedure.[8] The practical quantitation limit (PQL) (based on the ability of laboratories to measure dichloromethane within reasonable limits of precision and accuracy) is 5 µg/L.[9,10]

Removal of volatile chlorinated aliphatic hydrocarbons similar to dichloromethane by packed tower aeration and granular activated carbon adsorption is estimated to be 90 to 99% effective.[8] It would appear that, using advanced technology, a reduction to concentrations of dichloromethane below 1 µg/L is feasible.

Health Effects

Pharmacokinetic studies with dichloromethane have demonstrated efficient uptake via the lung, some 55% being retained after inhalation of air containing between 250 and 750 ppm (900 and 2700 mg/m^3).[11,12] Dichloromethane is also efficiently absorbed from the gastrointestinal tract from oil or aqueous solution,[13] although dermal absorption is slow and relatively inefficient in humans.[14] Dichloromethane is rapidly and efficiently distributed to various organs and tissues. It crosses the blood–brain barrier, affecting neurological functions,[15] crosses the placental barrier[16] and is sequestered by body fat.[12] Metabolism proceeds via two major metabolic pathways. The predominant pathway at low doses involves a saturable P-450 microsomal oxidation producing carbon monoxide. The other is a cytosolic glutathione-dependent pathway, leading to the formation of carbon dioxide.[17,18] The mixed-function oxidase pathway is saturable when concentrations of about 500 ppm (1800 mg/m^3) in air are inhaled, whereas the cytosolic pathway shows no signs of saturation at concentrations up to 10 000 ppm (36 000 mg/m^3) in air.[19] After administration by various routes, the

elimination of dichloromethane from the blood is dose-dependent and follows a two- or three-compartment mathematical model.[13,19–21]

Health effects induced by dichloromethane have been studied in humans exposed to concentrations up to about 800 ppm (2880 mg/m^3) in air. Exposure to 868 ppm (3125 mg/m^3) induced signs of neurotoxicity, including feelings of "light-headedness," difficulties with speech articulation and hand–eye co-ordination impediments. Carboxyhaemoglobin levels also increased.[15] Chronic exposures to dichloromethane do not produce any demonstrable irreversible effects at concentrations up to about 500 ppm (1800 mg/m^3).[22] In one case of excessive chronic exposure (300 to 1000 ppm, or 1080 to 3600 mg/m^3, over three years), bilateral temporal lobe degeneration was ascribed either to the neurotoxic effects of dichloromethane or to increased carboxyhaemoglobin levels.[23] The results of epidemiological studies, designed (in part) to examine the carcinogenic potential of dichloromethane, have been negative because of the limitations of these studies (e.g., insufficient exposure to provide the statistical power to detect a significant carcinogenic effect,[24] or the lack of a latency period sufficient for the development of site-specific cancer). Precise conclusions cannot, therefore, be drawn.[22]

Acute inhalation exposures of animals to concentrations of 500 to 1000 ppm (1800 to 3600 mg/m^3) indicate that the central nervous system is the primary target for dichloromethane.[25] Cardiovascular effects are seen after a five-minute exposure to 5000 ppm (18 000 mg/m^3), and concentrations of 15 000 ppm (54 000 mg/m^3) for six hours are lethal to rats and mice.[26–28] Chronic exposures to high concentrations (>5000 ppm or 18 000 mg/m^3) result in hepatic and renal effects. Deaths are usually caused by pulmonary congestion.[18,29] Dogs exposed to 10 000 ppm (36 000 mg/m^3) for four hours per day, five days per week for eight weeks, showed centrilobular congestion and fatty degeneration of the liver, as well as effects on the central nervous system.[29]

The results of a number of carcinogenicity bioassays of dichloromethane are equivocal and do not permit a clear conclusion regarding the carcinogenic potential of this compound. These studies, conducted by Dow Chemical U.S.A., the National Coffee Association, the National Toxicology Program (NTP) (gavage, in mice) and Theiss and his co-workers (intraperitoneal, in mice), have been extensively reviewed in the United States.[2]

The best-designed and most definitive study is the recent NTP inhalation study in rats and mice.[30] In this study, groups of 50 F344/N male or female rats were exposed, by inhalation, to concentrations of 0, 1000, 2000 or 4000 ppm (0, 3600, 7200 or 14 400 mg/m^3) of dichloromethane for six hours per day, five days per week for 102 weeks. The incidence of fibroadenomas or fibroadenomas and adenomas combined was significant for the high-dose males and showed a significant positive trend with increasing dose for the females. Mesotheliomas of the tunica vaginalis and other organs occurred in male rats with a significant dose-related trend. Mononuclear cell leukaemia in male and female rats also occurred with significant dose-related trends.

In a parallel (NTP) study, groups of 50 B6C3F$_1$ male and female mice were exposed to 0, 2000 and 4000 ppm (0, 7200 and 14 400 mg/m^3) of dichloromethane for six hours per day, five days per week for two years. Alveolar or bronchiolar adenomas, alveolar or bronchiolar carcinomas of the lung or the two combined occurred with significant positive trends in both males and females. Hepatocellular adenomas or carcinomas, as well as the two combined, occurred with significant positive trends in both male and female mice.

Dichloromethane is a weak mutagen in three strains of *Salmonella*[31] and causes gene conversions, mitotic recombination and reverse mutations in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*.[32] Embryotoxicity and minor increases in skeletal abnormalities were apparent in rats and mice exposed to concentrations above 1000 ppm (3600 mg/m^3), seven hours per day, on days 6 to 15 of gestation.[33]

Classification and Assessment

The evidence for the carcinogenicity of dichloromethane is inadequate in humans, but evidence from animal studies (both sexes of two species) is sufficient to classify it in Group II — probably carcinogenic to man.

Using a physiologically based model, Andersen and his colleagues calculated the delivered "internal" dose to specific organs and tissues after administration by any route, not only of dichloromethane *per se* but also of its two major metabolites.[34,35] They pointed out that dichloromethane is not genotoxic and that the mixed-function oxidase pathway, which proceeds via a putative formyl chloride intermediate, probably does not induce tumours and may be regarded as a detoxification pathway. There is good supporting evidence that the glutathione-S-transferase pathway, yielding S-chloromethyl glutathione, does result in tumour formation. Because the physiological blood flow, organ mass and volume parameters in rodents and man are known with reasonable certainty and the glutathione-S-transferase activities in man and several animal species are also known for specific organs, the empirical methods for species extrapolation used by the U.S. Environmental Protection Agency are not necessary. Further, the kinetics for both the mixed-function oxidase and cytosolic metabolism are known.

The Andersen methodology allows the calculation of the actual dose of active metabolite delivered to the tumour-susceptible organs (the lung and the liver) in the rodent species used in the NTP carcinogenicity bioassay[30] for any exposure scenario.

Using the physiologically based pharmacokinetic model methodology to calculate the surrogate delivered dose to the liver* and selecting the liver adenoma and carcinoma response in female mice in the robust linear extrapolation model, one can calculate that the unit lifetime risk associated with the ingestion of 1 µg/L dichloromethane in drinking water is 1.7×10^{-9}. The estimated concentrations in drinking water corresponding to lifetime risks of 10^{-5}, 10^{-6} and 10^{-7}, based on the model described above,** are 5900, 590 and 59 µg/L, respectively.

Rationale

Because dichloromethane has been classified in Group II (probably carcinogenic to man), the maximum acceptable concentration (MAC) is derived based on consideration of available practicable treatment technology and estimated lifetime cancer risks. Because the MAC must also be measurable by available analytical methods, the PQL is also taken into consideration in its derivation.

A MAC of 0.05 mg/L (50 µg/L) for dichloromethane was established, therefore, on the basis of the following considerations:

(1) The estimated unit lifetime risk associated with the ingestion of 1 µg/L dichloromethane in drinking water is 1.7×10^{-9} (based on hepatocellular adenomas or carcinomas in female mice). Therefore, the estimated lifetime risk associated with the ingestion of drinking water containing 50 µg/L dichloromethane (i.e., 8.5×10^{-8}) is within a range that is considered to be "essentially negligible."

(2) Although it is unlikely that dichloromethane concentrations are reduced significantly during conventional drinking water treatment processes, concentrations in Canadian drinking water supplies are generally considerably less than 50 µg/L. It is likely that concentrations of dichloromethane below 1 µg/L can be achieved by packed tower aeration and granular activated carbon adsorption.

(3) The PQL (based on the ability of laboratories to measure dichloromethane within reasonable limits of precision and accuracy) is 5 µg/L.

* The sum of the adenomas and carcinomas of the liver (counting each mouse no more than once) is selected because female mice gave the higher risk estimate (i.e., are more sensitive) and there were "suggestively positive findings" of liver tumours in the mice of the National Coffee Association drinking water study.

** Average adult body weight = 70 kg; average daily intake of drinking water = 1.5 L.

References

1. Anthony, T. Chlorocarbons and chlorohydrocarbons. In: Kirk-Othmer's encyclopedia of chemical technology. Wiley-Interscience (1979).

2. U.S. Environmental Protection Agency. Health and assessment document for dichloromethane (methylene chloride). Report No. EPA/8-82/004F, Office of Health and Environmental Assessment, Washington, DC (1985).

3. Corpus Information Services. Methylene chloride. CPI Product Profiles. Don Mills, July 31 (1984).

4. Otson, R., Williams, D.T. and Bothwell, P.D. Volatile organic compounds at thirty potable water treatment facilities. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65: 1340 (1982).

5. Page, B.D. and Kennedy, B.P.C. Determination of methylene chloride, ethylene dichloride and trichloroethylene as solvent residues in spice oleoresins, using vacuum distillation and electron capture gas chromatography. J. Assoc. Off. Anal. Chem , 58: 1062 (1975).

6. Page, B.D. and Charbonneau, C.F. Gas chromatographic determination of residual methylene chloride and trichloroethylene in decaffeinated instant and ground coffee with electrolytic conductivity and electron capture detection. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 60: 710 (1977).

7. Page, B.D. and Charbonneau, C.F. Headspace gas chromatographic determination of methylene chloride in decaffeinated tea and coffee, with electrolytic conductivity detection. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 67: 757 (1984).

8. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations; volatile synthetic organic chemicals. Fed. Regist., 50(219): 46902 (1985).

9. Otson, R. and Williams, D.T. Headspace chromatographic determination of water pollutants. Anal. Chem., 54: 942 (1982).

10. Mann Testing Laboratories. GC/MS analysis of 51 volatile pollutants in raw and treated water, Phase II. Contract report submitted to the Department of National Health and Welfare, July 8 (1983).

11. Astrand, I., Ovrum, P. and Carlsson, A. Exposure to methylene chloride. I. Its concentration in alveolar air and blood during rest and exercise and its metabolism. Scand. J. Work Environ. Health, 1: 78 (1975).

12. Engstrom, J. and Bjurstrom, R. Exposure to methylene chloride. Content in subcutaneous adipose tissue. Scand. J. Work Environ. Health, 3: 215 (1977).

13. Withey, J.R., Collins, B.T. and Collins, P.G. Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. J. Appl. Toxicol., 3: 249 (1983).

14. Stewart, R.D. and Dodd, H.C. Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride and 1,1,1-trichloroethylene through the human skin. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 25: 439 (1964).

15. Winneke, G. The neurotoxicity of dichloromethane. Neurobehav. Toxicol. Teratol., 3: 391 (1981).

16. Withey, J.R. and Karpinski, K. The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the rat after vapor phase exposure. Biol. Res. Pregnancy, 6: 79 (1985).

17. Kubic, V.L. and Anders, M.W. Metabolism of dihalomethanes to carbon monoxide. III. Studies on the mechanism of the reaction. Biochem. Pharmacol., 27: 2349 (1978).

18. Burek, J.D., Nitschke, K.D., Bell, T.J., Waskerle, D.L., Childs, R.C., Beyer, J.D., Dittenber, D.A., Rampey, L.W. and McKenna, M.J. Methylene chloride: a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. Fundam. Appl. Toxicol., 4: 30 (1984).

19. Gargas, M.L., Clewell, H.J. and Andersen, M.E. Metabolism of inhaled dihalomethanes *in vivo*: differentiation of kinetic constants for two independent pathways. Toxicol. Appl. Pharmacol., 82: 211 (1986).

20. Withey, J.R. and Collins, B.T. Chlorinated aliphatic hydrocarbons used in the foods industry: the comparative pharmacokinetics of methylene chloride, 1,2-dichloroethene, chloroform and trichloroethylene after I.V. administration in the rat. J. Environ. Pathol. Toxicol., 3: 313 (1980).

21. McKenna, M.J., Zempel, J.A. and Brann, W.H. The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 65: 1 (1982).

22. Ott, M.G., Skory, L.K., Holder, B.B., Bronson, J.M. and Williams, J.P.R. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. Scand. J. Work Environ. Health, 9: 1 (1983).

23. Barrowcliff, D.F. and Knell, A.J. Cerebral damage due to the endogenous chronic carbon monoxide poisoning caused by exposure to methylene chloride. J. Soc. Occup. Med., 29: 12 (1979).

24. Friedlander, B.R., Hearne, F.T. and Hall, S. Epidemiologic investigation of employees chronically exposed to methylene chloride. J. Occup. Med., 20: 657 (1978).

25. Fodor, G.G. and Winneke, G. Nervous system disturbances in man and animals experimentally exposed to industrial solvent vapours in England. In: Proc. 2nd Int. Clean Air Congress. Academic Press, New York, NY. pp. 238–243 (1971).

26. Gradiski, D., Megadur, J.L., Baillot, M., Daniere, M.C. and Schun, M.B. Comparative toxicity of the principal chlorinated aliphatic solvents. J. Eur. Toxicol., 7: 247 (1974).

27. Taylor, G.J., Drew, R.T., Lores, E.M. and Clemmer, T.A. Cardiac depression by haloalkane propellants, solvents and inhalation anesthetics in rabbits. Toxicol. Appl. Pharmacol., 38: 379 (1976).

28. Aviado, D.M. and Belej, M.A. Toxicity of aerosol propellants on the respiratory and circulatory systems. I. Cardiac arrhythmia in the mouse. Toxicology, 2: 31 (1974).

29. Weinstein, R.S., Boyd, D.D. and Back, K.C. Effects of continuous inhalation of dichloromethane in the mouse — morphologic and functional observations. Toxicol. Appl. Pharmacol., 23: 660 (1972).

30. National Toxicology Program. Board draft technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice. J.H. Mennear (Chemical Manager), NTP-TR-306, NIH Publ. No. 85-2562, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1985).

31. Barber, E.D., Donish, W.H. and Mueller, K.R. A procedure for the quantitative measurement of volatile liquids in the Ames *Salmonella*/microsome assay. Mutat. Res., 90: 31 (1981).

32. Callen, D.F., Wolf, C.R. and Philpot, R.M. Cytochrome P_{450}-mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutat. Res., 77: 5 (1980).

33. Schwetz, B.A., Leong, B.K.J. and Gehring, P.J. The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 32: 84 (1975).

34. Reitz, R.H. and Andersen, M.E. Physiologically-based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. Report prepared for the U.S. Environmental Protection Agency, provided by Dr. W. Chen of Dow Chemical Canada Inc., October (1985).

35. Andersen, M.E., Clewell, H.J., Gargas, M.L., Smith, F.A. and Reitz, R.H. Physiologically-based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. Toxicol. Appl. Pharmacol., 87: 185 (1987).

Février 1987
(révisé en octobre 1987)

Le dichlorométhane

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) de dichlorométhane dans l'eau potable est de 0,05 mg/L (50 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Le dichlorométhane (chlorure de méthylène) est un liquide incolore, très volatil, complètement miscible dans divers solvants lipophiles, et passablement soluble dans l'eau (0,02 g/mL à 20°C).[1] On l'utilise largement comme solvant industriel, comme décapant à peinture, comme agent dégraissant et comme agent propulseur pour bombes aérosols.[2] Le dichlorométhane n'est pas fabriqué au Canada, mais ce dernier en a importé environ 11 kilotonnes chaque année entre 1980 et 1984, surtout des États-Unis.[3]

On estime qu'environ 85 pour cent du dichlorométhane produit aux États-Unis se retrouvent dans l'environnement (donc dans l'approvisionnement en eau potable) par le biais du traitement des eaux usées; une proportion minime se retrouve sous forme d'émanations fugaces dans l'atmosphère.[2]

Exposition

On a détecté la présence de dichlorométhane dans 30 à 53 pour cent des échantillons prélevés dans 30 installations de traitement de l'eau potable au Canada.[4] La concentration moyenne variait entre 6 et 10 µg/L, et a atteint jusqu'à 50 µg/L dans plusieurs échantillons. La quantité totale qui serait ingérée quotidiennement dans 1,5 L d'eau potable renfermant 8 µg/L de dichloro- méthane atteindrait 12,0 µg. Le dichlorométhane étant un composé volatil, il y a des risques de contamination de l'air des logements à partir de l'eau courante.

Les données disponibles sur la présence de dichlorométhane dans les produits alimentaires ne portent que sur le thé décaféiné (de 0,5 à 16 µg/g), le café décaféiné (de 0,5 à 4 µg/g) et les oléorésines des épices (de 10 à 83 µg/g).[5–7] On utilise le dichlorométhane comme solvant extractif pour la préparation de ces produits alimentaires. Cette source de contamination ne paraît faire qu'un apport très minime à l'absorption de dichlorométhane par l'homme. La concentration de fond du dichlorométhane dans l'air ambiant ne dépasse généralement pas 50 ppt (180 ng/m^3). Près des sources de contamination industrielle, cette concentration varie entre 7,1 et 14,3 ppb (de 26 à 51 µg/m^3) en moyenne au cours d'une année.[2]

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

On détecte la présence du dichlorométhane par une chromatographie en phase gazeuse dite "purge and trap."[8] Le seuil pratique de mesure quantitative du dichlorométhane (fondée sur la capacité des laboratoires à le doser avec une précision suffisante) est de 5 µg/L.[9,10]

On estime que l'aération dans des tours garnies et l'adsorption sur granules de charbon activé pourraient éliminer de 90 à 99 pour cent des hydrocarbures aliphatiques chlorés volatils semblables au dichlorométhane.[8] Il semble donc que les techniques de pointe permettraient de réduire la concentration de dichlorométhane dans l'eau potable à moins de 1 µg/L.

Effets sur la santé

Des études pharmacocinétiques ont révélé que le dichlorométhane est largement absorbé par les poumons, qui en retiennent environ 55 pour cent après inhalation d'air en renfermant de 250 à 750 ppm (de 900 à 2 700 mg/m^3).[11,12] Le dichlorométhane en solution huileuse ou aqueuse est tout aussi largement absorbé par l'appareil digestif,[13] mais l'absorption par la peau ne se fait que lentement et partiellement chez l'homme.[14] Le dichlorométhane se répartit largement et rapidement parmi divers organes et tissus. Il traverse la barrière hémato-encéphalique et affecte donc les fonctions nerveuses;[15] il traverse également la barrière placentaire[16] et est fixé par le tissu adipeux.[12] La dégradation du dichlorométhane peut suivre deux processus: le plus important, qui intervient surtout à

faible dose, comprend une oxydation microsomique saturable par le cytochrome P_{450}, et produit de l'oxyde de carbone. L'autre processus suit une voie cytoplasmique dépendante du glutathion, qui conduit àla formation de dioxyde de carbone.[17,18] Le processus des oxydases à fonctions mixtes est saturable lorsque la concentration de dichlorométhane dans l'air inhalé est d'environ 500 ppm (1 800 mg/m^3), alors que le processus cytoplasmique ne montre aucun signe de saturation à des concentrations dans l'air pouvant atteindre 10 000 ppm (36 000 mg/m^3).[19] L'élimination du dichlorométhane administré par diverses voies corporelles est fonction de la dose et suit un modèle mathématique àdeux ou à trois compartiments.[13,19–21]

On a étudié les effets du dichlorométhane sur la santé d'humains exposés à des concentrations dans l'air pouvant atteindre environ 800 ppm (2 880 mg/m^3). L'exposition à 868 ppm (3 125 mg/m^3) de dichlorométhane produit des effets neurotoxiques, notamment une sensation ébrieuse, une difficulté d'élocution et une mauvaise coordination entre vision et préhension. On a également observé une augmentation de la teneur en carboxyhémoglobine.[15] L'exposition chronique au dichlorométhane ne produit aucun effet irréversible évident à des concentrations pouvant atteindre environ 500 ppm (1 800 mg/m^3).[22] Dans un cas d'exposition chronique excessive (de 300 à 1 000 ppm ou 1 080 à 3 600 mg/m^3 pendant plus de trois ans), on a observé une dégénérescence bilatérale du lobe temporal, attribuée aux effets neurotoxiques du dichlorométhane ou à une augmentation de la teneur en carboxyhémoglobine.[23] Les études épidémiologiques destinées, entre autres, àévaluer le pouvoir cancérogène du dichlorométhane ont donné des résultats négatifs à cause des limitations inhérentes àde telles études (exposition insuffisante pour produire un effet cancérogène significatif au plan statistique[24] ou période de latence trop courte pour le développement d'un cancer à un emplacement determiné). On ne peut donc pas tirer de conclusions précises.[22]

L'exposition aiguë d'animaux de laboratoire par inhalation de dichlorométhane à des concentrations de l'ordre de 500 à 1 000 ppm (de 1 800 à 3 600 mg/m^3) indique que l'axe cérébro-spinal constitue la principale cible du dichlorométhane.[25] On observe des effets cardiovasculaires sur des rats et des souris après une exposition de cinq minutes à 5 000 ppm (18 000 mg/m^3), et des concentrations de l'ordre de 15 000 ppm (54 000 mg/m^3) pendant six heures leur sont mortelles.[26–28] Une exposition chronique à des concentrations élevées (>5 000 ppm ou 18 000 mg/m^3) produit des lésions du foie et des reins. La mort se produit habituellement par congestion pulmonaire.[18,29] Des chiens exposés à 10 000 ppm (36 000 mg/m^3) de dichlorométhane quatre heures par jour, et cinq jours par semaine pendant huit semaines, ont présenté une congestion du lobule central et une dégénérescence graisseuse du foie; l'exposition provoque également des troubles de l'axe cérébro-spinal.[29]

Les résultats de nombreux dosages biologiques du pouvoir cancérogène du dichlorométhane ne permettent pas de tirer des conclusions précises à ce sujet. Ces études, effectuées par Dow Chemical U.S.A., la National Coffee Association, le National Toxicology Program (NTP) (gavage de souris) et par Theiss et ses collaborateurs (voie intrapéritonéale chez la souris) ont fait l'objet de nombreuses mises au point aux États-Unis.[2]

L'étude la mieux conçue et la plus exhaustive est l'étude récente du NTP sur l'inhalation de dichlorométhane par des rats et des souris.[30] Au cours de cette étude, on a exposé des groupes de 50 rats F344/N mâles ou femelles, par inhalation, à des concentrations de 0, 1 000, 2 000 ou 4 000 ppm (0, 3 600, 7 200 ou 14 400 mg/m^3) de dichlorométhane six heures par jour, cinq jours par semaine, pendant 102 semaines. L'incidence des fibroadénomes ou des fibroadénomes et des adénomes combinés était notable chez les mâles ayant reçu une forte dose, et augmentait avec la dose de façon notable chez les femelles. On a observé des mésothéliomes de la tunique vaginale et d'autres organes chez les rats mâles, et leur incidence augmentait avec la dose de façon notable. La leucémie monocytaire avait également augmenté avec la dose de façon notable chez les mâles et les femelles.

Au cours d'une étude parallèle (du NTP), on a exposé des groupes de 50 souris B6C3F$_1$ mâles et femelles à 0, 2 000 et 4 000 ppm (0, 7 200 et 14 400 mg/m^3) de dichlorométhane dans l'air six heures par jour, cinq jours par semaine pendant deux ans. On a observé des adénomes bronchio-alvéolaires ou des cancers bronchio-alvéolaires du poumon, ou les deux, dont l'incidence augmentait avec la dose de façon notable chez les mâles et les femelles. On a également observé des adénomes ou des cancers hépatocellulaires, ou les deux ensemble, dont l'incidence augmentait avec la dose de façon notable chez les souris mâles et femelles.

Le dichlorométhane s'est révélé un faible agent mutagène pour trois souches de *Salmonella*[31] et a provoqué la recombinaison non réciproque de gènes, la recombinaison par mitose et des mutations inversées chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*.[32] On a constaté une toxicité foetale et une augmentation minime des anomalies du squelette chez des rats et des souris exposés àdes concentrations de dichlorométhane dans l'air supérieures à 1 000 ppm (3 600 mg/m^3), sept heures par jour, du 6^e au 15^e jour de gestation.[33]

Classification et évaluation

On n'a pas suffisamment de preuves du pouvoir cancérogène du dichlorométhane chez les humains, mais les résultats des études sur des muridés de laboratoire de deux espèces et de chaque sexe suffisent à le classer dans le Groupe II — agents probablement cancérogènes pour l'homme.

À l'aide d'un modèle physiologique, Andersen et ses collègues ont calculé la dose "interne" que reçoivent les organes et les tissus individuels après administration (par n'importe quelle voie) de dichlorométhane et également de ses deux principaux métabolites.[34,35] Ils ont fait remarquer que le dichlorométhane n'est pas toxique pour le génome et que la voie des oxydases à fonctions mixtes, au cours de laquelle on suppose qu'il y a production d'un chlorure de formyle intermédiaire, ne provoque probablement pas l'apparition de tumeurs et peut être considérée comme un processus de détoxication. Des preuves solides existent à l'appui de l'hypothèse selon laquelle la voie de la glutathion-S-transférase, qui donne le S-chlorométhylglutathion, cause la formation de tumeurs. Comme l'on connaît assez précisément les paramètres physiologiques comme le débit sanguin, la masse des organes et les quantités en jeu chez les rongeurs et l'homme, et que l'on connaît également l'activité de la glutathion-S-transférase au sein de certains organes de l'homme et de plusieurs espèces animales, il n'est pas nécessaire de faire appel aux méthodes empiriques d'extrapolation d'une espèce à l'autre qui sont utilisées par l'Environmental Protection Agency aux États-Unis. En outre, on connaît bien la cinétique des oxydases à fonctions mixtes et des enzymes du métabolisme cytoplasmique. Le NTP a utilisé la méthode d'Andersen pour calculer la dose réelle de métabolite actif reçue par les organes susceptibles de développer des tumeurs (les poumons et le foie) chez les espèces de rongeurs utilisées dans les dosages biologiques du pouvoir cancérogène éventuel du dichlorométhane, par toutes les voies d'exposition possibles.[30]

À l'aide du modèle pharmacocinétique fondé sur des données physiologiques, qui permet de calculer la dose reçue par le foie,* et en tenant compte de l'incidence des adénomes et des cancers du foie chez la souris femelle selon le modèle dynamique d'extrapolation linéaire, on calcule que le risque de cancer au cours de la vie, causé par l'ingestion de 1 µg de dichlorométhane par litre d'eau potable est de $1,7 \times 10^{-9}$. Les concentrations de dichlorométhane dans l'eau potable correspondant aux risques de cancer au cours de la vie de 10^{-5}, de 10^{-6} et de 10^{-7}, calculées à l'aide du modèle mentionné ci-dessus,** sont de 5 900, de 590 et de 59 µg/L respectivement.

* On choisit la somme des adénomes et des cancers du foie (en comptant chaque souris une seule fois) car les souris femelles subissent le taux de risque le plus élevé (elles sont plus sensibles), et on a publié une "indication de résultant positifs" (traduction libre) au sujet des tumeurs hépatiques chez la souris dans l'étude de la National Coffee Association sur l'eau potable.

Justification

Comme on a classé le dichlorométhane dans le Groupe II (agents probablement cancérogènes pour l'homme), on fixe la concentration maximale acceptable (CMA) en fonction des techniques de traitement pratiquement disponibles et des risques calculés de cancer au cours de la vie. Il faut également que la CMA soit mesurable par les méthodes d'analyse disponibles; on a donc tenu compte du seuil pratique d'évaluation quantitative dans son calcul.

On a donc fixé la CMA de dichlorométhane dans l'eau potable à 0,05 mg/L (50 µg/L) àpartir des considérations suivantes:

(1) Le risque de cancer au cours de la vie causé par l'ingestion de 1 µg de dichlorométhane par litre d'eau potable est de $1,7 \times 10^{-9}$ (en se fondant sur l'incidence des adénomes ou des cancers hépatocellulaires chez la souris femelle). Par conséquent, le risque de cancer au cours de la vie, causé par l'ingestion d'eau potable renfermant 50 µg/L de dichlorométhane (c.-à-d. $8,5 \times 10^{-8}$), se situe dans une plage qu'on considère comme "fondamentalement négligeable."

(2) Il est peu probable qu'on puisse réduire notablement la concentration de dichlorométhane dans l'eau potable par les techniques habituelles de traitement. Cependant, on estime en général qu'au Canada cette concentration est inférieure à 50 µg/L. On peut réduire la concentration de dichlorométhane à moins de 1 µg/L par aération dans une tour garnie et par adsorption sur granules de charbon activé.

(3) Le seuil pratique d'évaluation quantitative du dichlorométhane (fondé sur la capacité des laboratoires à le doser avec une précision suffisante) est de 5 µg/L.

Références bibliographiques

1. Anthony, T. Chlorocarbons and chlorohydrocarbons. Dans: Kirk-Othmer's encyclopedia of chemical technology. Wiley-Interscience (1979).

2. U.S. Environmental Protection Agency. Health and assessment document for dichloromethane (methylene chloride). Rapport nº EPA/8-82/004F, Office of Health and Environmental Assessment, Washington, DC (1985).

3. Corpus Information Services. Methylene chloride. CPI Product Profiles. Don Mills, 31 juillet (1984).

** Poids corporel moyen d'un adulte = 70 kg; consommation quotidienne moyenne d'eau potable = 1,5 L.

4. Otson, R., Williams, D.T. et Bothwell, P.D. Volatile organic compounds at thirty potable water treatment facilities. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65: 1340 (1982).

5. Page, B.D. et Kennedy, B.P.C. Determination of methylene chloride, ethylene dichloride and trichloroethylene as solvent residues in spice oleoresins, using vacuum distillation and electron capture gas chromatography. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 58: 1062 (1975).

6. Page, B.D. et Charbonneau, C.F. Gas chromatographic determination of residual methylene chloride and trichloroethylene in decaffeinated instant and ground coffee with electrolytic conductivity and electron capture detection. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 60: 710 (1977).

7. Page, B.D. et Charbonneau, C.F. Headspace gas chromatographic determination of methylene chloride in decaffeinated tea and coffee, with electrolytic conductivity detection. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 67: 757 (1984).

8. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations; volatile synthetic organic chemicals. Fed. Regist., 50 (219): 46902 (1985).

9. Otson, R. et Williams, D.T. Headspace chromatographic determination of water pollutants. Anal. Chem., 54: 942 (1982).

10. Mann Testing Laboratories. GC/MS analysis of 51 volatile pollutants in raw and treated water, Phase II. Rapport mandaté par le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, 8 juillet (1983).

11. Astrand, I., Ovrum, P. et Carlsson, A. Exposure to methylene chloride. I. Its concentration in alveolar air and blood during rest and exercise and its metabolism. Scand. J. Work Environ. Health, 1: 78 (1975).

12. Engstrom, J. et Bjurstrom, R. Exposure to methylene chloride. Content in subcutaneous adipose tissue. Scand. J. Work Environ. Health, 3: 215 (1977).

13. Withey, J.R., Collins, B.T. et Collins, P.G. Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. J. Appl. Toxicol., 3: 249 (1983).

14. Stewart, R.D. et Dodd, H.C. Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride and 1,1,1-trichloroethylene through the human skin. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 25: 439 (1964).

15. Winneke, G. The neurotoxicity of dichloromethane. Neurobehav. Toxicol. Teratol., 3: 391 (1981).

16. Withey, J.R. et Karpinski, K. The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the rat after vapor phase exposure. Biol. Res. Pregnancy, 6: 79 (1985).

17. Kubic, V.L. et Anders, M.W. Metabolism of dihalomethanes to carbon monoxide. III. Studies on the mechanism of the reaction. Biochem. Pharmacol., 27: 2349 (1978).

18. Burek, J.D., Nitschke, K.D., Bell, T.J., Waskerle, D.L., Childs, R.C., Beyer, J.D., Dittenber, D.A., Rampey, L.W. et McKenna, M.J. Methylene chloride: a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. Fundam. Appl. Toxicol., 4: 30 (1984).

19. Gargas, M.L., Clewell, H.J. et Andersen, M.E. Metabolism of inhaled dihalomethanes *in vivo*: differentiation of kinetic constants for two independent pathways. Toxicol. Appl. Pharmacol., 82: 211 (1986).

20. Withey, J.R. et Collins, B.T. Chlorinated aliphatic hydrocarbons used in the food industry: the comparative pharmacokinetics of methylene chloride, 1,2-dichloroethene, chloroform and trichloroethylene after I.V. administration in the rat. J. Environ. Pathol. Toxicol., 3: 313 (1980).

21. McKenna, M.J., Zempel, J.A. et Braun, W.H. The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 65: 1 (1982).

22. Ott, M.G., Skory, L.K., Holder, B.B., Bronson, J.M. et Williams, J.P.R. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. Scand. J. Work Environ. Health, 9: 1 (1983).

23. Barrowcliff, D.F. et Knell, A.J. Cerebral damage due to the endogenous chronic carbon monoxide poisoning caused by exposure to methylene chloride. J. Soc. Occup. Med., 29: 12 (1979).

24. Friedlander, B.R., Hearne, F.T. et Hall, S. Epidemiologic investigation of employees chronically exposed to methylene chloride. J. Occup. Med., 20: 657 (1978).

25. Fodor, G.G. et Winneke, G. Nervous system disturbances in man and animals experimentally exposed to industrial solvent vapours in England. Dans: Proc. 2nd Int. Clean Air Congress. Academic Press, New York, NY. p. 238 (1971).

26. Gradiski, D., Megadur, J.L., Baillot, M., Daniere, M.C. et Schun, M.B. Comparative toxicity of the principal chlorinated aliphatic solvents. J. Eur. Toxicol., 7: 247 (1974).

27. Taylor, G.J., Drew, R.T., Lores, E.M. et Clemmer, T.A. Cardiac depression by haloalkane propellants, solvents and inhalation anesthetics in rabbits. Toxicol. Appl. Pharmacol., 38: 379 (1976).

28. Aviado, D.M. et Belej, M.A. Toxicity of aerosol propellants on the respiratory and circulatory systems. I. Cardiac arrhythmia in the mouse. Toxicology, 2: 31 (1974).

29. Weinstein, R.S., Boyd, D.D. et Back, K.C. Effects of continuous inhalation of dichloromethane in the mouse—morphologic and functional observations. Toxicol. Appl. Pharmacol., 23: 660 (1972).

30. National Toxicology Program. Board draft technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) in F344/N rats and B6C3F_1 mice. J.H. Mennear (Chemical Manager), NTP-TR-306, NIH Publ. No. 85-2562, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1985).

31. Barber, E.D., Donish, W.H. et Mueller, K.R. A procedure for the quantitative measurement of volatile liquids in the Ames *Salmonella*/microsome assay. Mutat. Res., 90: 31 (1981).

32. Callen, D.F., Wolf, C.R. et Philpot, R.M. Cytochrome P_{450}-mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutat. Res., 77: 5 (1980).

33. Schwetz, B.A., Leong, B.K.J. et Gehring, P.J. The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 32: 84 (1975).

34. Reitz, R.H. et Andersen, M.E. Physiologically-based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. Rapport mandaté par la U.S. Environmental Protection Agency, communiqué par W. Chen de Dow Chemical Canada Inc., octobre (1985).

35. Andersen, M.E., Clewell, H.J., Gargas, M.L., Smith, F.A. et Reitz, R.H. Physiologically-based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. Toxicol. Appl. Pharmacol., 87: 185 (1987).